


**COMPOSITION PHARMACEUTIQUE PRESENTANT UNE BIODISPONIBILITE ELEVEE ET SON PROCEDE DE PREPARATION**

Patent number: FR2758461  
Publication date: 1998-07-24  
Inventor: STAMM ANDRE; SETH PAWAN  
Applicant: PHARMA PASS (FR)  
Classification:  
- International: A61K47/32; A61K47/10; A61K9/16; A61K9/20  
- european: A61K9/16K2; A61K9/20K2  
Application number: FR19970000480 19970117  
Priority number(s): FR19970000480 19970117

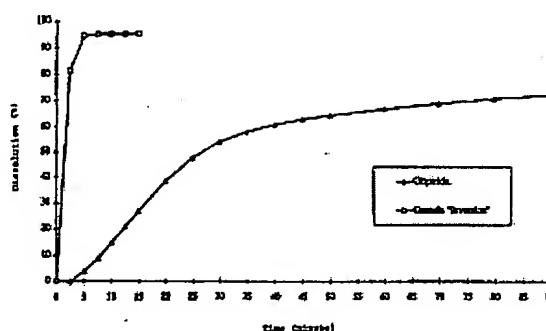
Also published as:

 WO9831360 (A1)

Report a data error here

**Abstract of FR2758461**

The invention provides a composition comprising:  
(a) an inert hydrosoluble carrier covered with at least one layer containing an active ingredient except fenofibrate in a micronized form having a size less than 20  $\mu\text{m}$ , a hydrophilic polymer and, optionally, a surfactant, the polymer making up at least 10 % by weight of (a); and (b) optionally one or several outer phase(s) or layer(s). The invention also provides a method for preparing said composition.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

11 N° de publication : 2 758 461  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

21 N° d'enregistrement national : 97 00480

51 Int Cl<sup>6</sup> : A 61 K 47/32, A 61 K 47/10, 9/16, 9/20

12

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 17.01.97.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 24.07.98 Bulletin 98/30.

56 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

60 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

71 Demandeur(s) : PHARMA PASS — FR.

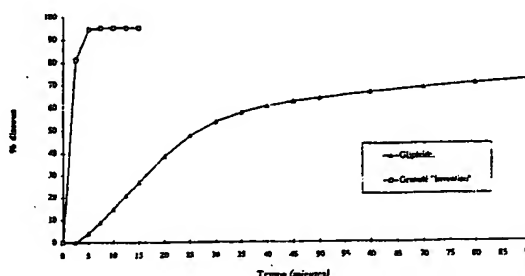
72 Inventeur(s) : STAMM ANDRE et SETH PAWAN.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire : CABINET HIRSCH.

54 COMPOSITION PHARMACEUTIQUE PRESENTANT UNE BIODISPONIBILITE ELEVEE ET SON PROCEDE DE PREPARATION.

57 L'invention a pour objet une composition comprenant  
(a) un support inerte hydrodispersible recouvert d'au moins  
une couche contenant un principe actif à l'exclusion du fé-  
nofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à  
10 µm, un polymère hydrophile et éventuellement un ten-  
sioactif; ledit polymère hydrophile représentant au moins  
10% en poids du poids de l'élément a); et b) éventuelle-  
ment une ou plusieurs phase(s) ou couche(s) externe(s).  
L'invention a encore pour objet son procédé de prépara-  
tion. §.



FR 2 758 461 - A1



1

5                   **COMPOSITION PHARMACEUTIQUE PRÉSENTANT**  
                    **UNE BIODISPONIBILITÉ ÉLEVÉE ET**  
                    **SON PROCÉDÉ DE PRÉPARATION**

10           La présente invention a pour objet une nouvelle  
composition pharmaceutique présentant une biodisponibilité  
élevée de par une dissolution supérieure et son procédé de  
préparation. La présente invention concerne plus  
particulièrement une composition pharmaceutique destinée à  
15 une administration par voie orale, contenant un principe  
actif de faible solubilité.

          De nombreux principes actifs ont pour inconvénient de  
présenter une solubilité faible en milieu aqueux, donc de  
présenter un profil de dissolution insuffisant et par  
20 conséquent une faible biodisponibilité dans l'organisme  
après administration orale. La dose thérapeutique devant  
être administrée doit donc être augmentée pour obvier cet  
inconvénient. C'est le cas notamment de nombreux principes  
actifs hypolipémiants, tels que ceux appartenant à la  
25 famille des fibrates.

          Le fénofibrate est un hypolipémiant bien connu de la  
famille des fibrates qui est commercialisé à divers dosages  
(100 et 300 mg, par exemple Secalip®), mais sous une forme  
conduisant à une faible biodisponibilité du principe actif.  
30 En effet, du fait de sa faible hydrosolubilité, le  
fénofibrate est mal absorbé au niveau du tube digestif et  
présente par conséquent une biodisponibilité incomplète,  
irrégulière et souvent variable d'un individu à l'autre.

          Pour améliorer le profil de dissolution du fénofibrate  
et sa biodisponibilité et réduire ainsi la dose devant être  
35 administrée, il serait utile d'augmenter sa dissolution de  
manière à ce qu'elle puisse atteindre un niveau proche de  
100%.

2

De plus pour le confort du patient, il est avantageux de rechercher une forme galénique ne nécessitant qu'une seule prise par jour qui permette un effet identique à celui obtenu lors de prises multiples.

- 5 Un procédé visant à améliorer la biodisponibilité du fénofibrate est décrit dans le brevet FR2627696. Ce brevet décrit l'effet de la co-micronisation du fénofibrate avec un tensio-actif, par exemple du laurylsulfate de sodium pour améliorer la solubilité du fénofibrate et augmenter ainsi sa
- 10 biodisponibilité. Ce brevet enseigne que la co-micronisation du fénofibrate avec un tensioactif solide permet d'améliorer la biodisponibilité du fénofibrate de façon significativement plus importante que l'amélioration que l'on obtiendrait soit par addition d'un agent
- 15 tensioactif, soit en micronisant uniquement le fénofibrate, soit encore en mélangeant intimement le fénofibrate et le tensioactif micronisés séparément. La méthode de dissolution utilisée est la technique classique de la palette tournante (Pharmacopée Européenne): la cinétique de
- 20 dissolution du produit est mesurée dans un volume fixe de milieu de dissolution, agité par un dispositif standardisé; un essai a également été réalisé avec une technique alternative de la Pharmacopée Européenne, à savoir la méthode de la cellule à flux continu.
- 25 Ce procédé selon le brevet FR2627696 conduit à une nouvelle forme galénique où le produit actif, co-micronisé avec un tensioactif solide, présente une dissolution du fénofibrate améliorée, donc une biodisponibilité augmentée, ce qui permet, à efficacité égale, une diminution de la dose
- 30 quotidienne de médicament: respectivement 67 mg et 200 mg au lieu de 100 mg et 300 mg.

Cependant, le procédé de préparation selon ce brevet n'est pas totalement satisfaisant dans la mesure où il ne conduit pas à une biodisponibilité complète du principe

35 actif et il présente plusieurs inconvénients. La technique de co-micronisation du fénofibrate avec un tensio-actif solide améliore certes la dissolution de ce principe actif, mais cette dissolution reste incomplète.

3

Il existe donc un besoin pour améliorer la biodisponibilité du fénofibrate afin d'atteindre, dans des temps très courts, un niveau proche de 100% (ou, en tout cas, supérieur aux limites suivantes : 10% en 5 minutes, 20% en 10 minutes, 50% en 20 minutes et 75% en 30 minutes dans un milieu constitué de 1200 mL d'eau additionnée de 2% de Polysorbate 80, avec une vitesse de rotation de la palette de 75 t/min), et ce même lorsque des milieux de dissolution à faible teneur en tensioactif sont utilisés.

Ce même besoin existe pour d'autres substances médicamenteuses connues pour leurs faibles dissolution et biodisponibilité. Des exemples sont des substances de la même famille que celle du fénofibrate, comme par exemple gemfibrosil, ciprofibrate, beclobate, clinofibrate, simfibrate et bezafibrate, mais aussi d'autres substances telles que glipizide et nifédipine, spironolactone, griséofulvine, acétazolamide, acide pipémidique, alprazolam, amphotéricine B, aténolol, azathioprine, zidovudine, cortisone, econazole, furosemide, ketoconazole, loperamide, lovastatine, mesalazine, sucralfate, tolbutamide, papaverine, piroxicam, verapamil, etc., cette liste n'étant pas limitative.

La demanderesse a mis en évidence de façon surprenante qu'il est possible de résoudre ce problème par un nouveau procédé de préparation d'une composition pharmaceutique par pulvérisation d'une suspension du principe actif sur un support inerte hydrodispersible. La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques ainsi préparées.

On connaît déjà l'utilisation de polymère tel que la polyvinylpyrrolidone pour la fabrication de comprimés, à des concentrations de l'ordre de 0,5 à 5% en poids, au maximum de 10% en poids. Dans ce cas, la polyvinylpyrrolidone est utilisée comme liant. De même, on connaît l'utilisation de polymère tel que l'hydroxyméthylpropylméthylcellulose comme liant de granulation. Ainsi, EP-A-0 519 144 décrit des pellets d'une substance faiblement soluble, l'oméprazole, qui sont obtenus par pulvérisation sur des pellets inertes, dans un granulateur à lit fluidisé, d'une dispersion ou

2

suspension de principe actif dans une solution contenant ledit polymère. Cependant, là encore, le polymère (HPMC et HPC) n'est utilisé qu'en tant que liant de granulation, en une quantité d'environ 50% en poids du poids du principe actif, ce qui compte tenu de la présence des pellets inertes de grande taille (environ 700µm) conduit à des teneurs finales en principe actif et en polymère très faibles, de l'ordre de quelque % à peine du poids du pellet final recouvert. Enfin, on remarquera que la dimension des pellets inertes dans ce document est assez élevée, ce qui dans le cas du fénofibrate conduirait à un volume final de la formulation beaucoup trop grand pour une administration aisée par voie orale.

On connaît aussi l'utilisation de polymère tel que la polyvinylpyrrolidone pour la fabrication de "dispersions solides", obtenues en général par co-précipitation, co-fusion ou mélange en phase liquide suivie d'un séchage. Il s'agit dans ce cas d'une fixation du principe actif en microparticules isolées sur la polyvinylpyrrolidone, ce qui évite les problèmes de mauvais mouillage du solide et de réagglomération des particules. L'article "Stable Solid Dispersion System Against Humidity", par Kuchiki et al, Yakuzaigaku, 44, No.1, 31-37 (1984) décrit une telle technique de préparation de dispersions solides utilisant de la polyvinylpyrrolidone. Les quantités de PVP sont alors ici très importantes, et les rapports principe actif sur PVP sont compris entre 1/1 et 1/20. Dans ce cas cependant, il n'y a pas de support inerte.

Cependant, rien dans l'état de la technique n'enseigne ni ne suggère la présente invention.

Ainsi, la présente invention fournit une composition comprenant:

(a) un support inerte hydrodispersible recouvert d'au moins une couche contenant un principe actif à l'exclusion du fénofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à 10 µm, un polymère hydrophile et éventuellement un tensio-actif; ledit polymère hydrophile représentant au moins 10% en poids du poids de l'élément a); et

5

(b) éventuellement une ou plusieurs phase(s) ou couche(s) externe(s).

Selon un mode de réalisation, un tensio-actif est présent avec le principe actif et le polymère hydrophile.

5 Selon un mode de réalisation, le principe actif est choisi dans le groupe consistant en gemfibrosil, ciprofibrate, beclobrate, clinofibrate, simfibrate et bezafibrate.

10 Selon un autre mode de réalisation, le principe actif est choisi dans le groupe consistant en acétazolamide, acide pipémidique, alprazolam, amphotéricine B, aténolol, azathioprine, zidovudine, cortisone, econazole, furosemide, glipizide, griséofulvine, ketoconazole, loperamide, lovastatine, mesalazine, nifédipine, spironolactone, 15 sucralfate, tolbutamide, papaverine, piroxicam, et verapamil.

L'invention fournit aussi une composition comprenant un principe actif glipizide présentant une dissolution d'au moins 10% en 5 minutes, 20% en 10 minutes, 50% en 20 20 minutes et 75% en 30 minutes, telle que mesurée conformément à la méthode de la palette tournante à 75 t/min selon la Pharmacopée Européenne, dans un milieu de dissolution constitué d'eau avec 2% en poids de polysorbate 80.

L'invention fournit aussi une composition comprenant un 25 principe actif nifédipine présentant une dissolution d'au moins 10% en 5 minutes, 20% en 10 minutes, 50% en 20 minutes et 75% en 30 minutes, telle que mesurée conformément à la méthode de la palette tournante à 75 t/min selon la Pharmacopée Européenne, dans un milieu de dissolution 30 constitué d'eau avec 2% en poids de polysorbate 80.

L'invention a aussi pour objet un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant les étapes de:

35 (a) préparation d'une suspension de principe actif à l'exclusion du fénofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à 10  $\mu\text{m}$ , dans une solution de polymère hydrophile et éventuellement de tensio-actif;



(b) application de la suspension de l'étape (a) sur un support inerte hydrodispersible;

(c) éventuellement enrobage des granulés ainsi obtenus par une ou plusieurs phase(s) ou couche(s).

5 L'étape (b) est mise en oeuvre de préférence dans un granulateur à lit fluidisé.

Le procédé peut comporter une étape de compression des produits obtenus à l'étape (b) ou (c).

10 L'invention a encore pour objet une suspension de principe actif, à l'exclusion du fénofibrate, sous forme micronisée avec une taille inférieure à 10  $\mu\text{m}$ , dans une solution de polymère hydrophile et éventuellement de tensio-actif.

15 La présente invention est décrite plus en détail dans la description qui suit, en référence aux dessins annexés, dans lesquels:

- la figure 1 est une représentation graphique d'une étude comparative du profil de dissolution d'une composition selon  
20 la présente invention et de celui du Lipanthyl M ®;

- la figure 2 est une représentation graphique d'une étude comparative du profil de dissolution d'une composition selon la présente invention et de celui de produits pharmaceutiques disponibles sur le marché allemand;

25 - la figure 3 représente le profil de dissolution d'une composition selon la présente invention contenant du glipizide; et

- la figure 4 représente le profil de dissolution d'une composition selon la présente invention contenant de la  
30 nifédipine.

Le terme "principe actif" est utilisé dans le cadre de la présente invention dans son sens classique et recouvre donc toute substance présentant une activité  
35 pharmacologique, thérapeutique etc, quelconque. Les compositions selon la présente invention sont particulièrement appropriées, du fait de leur profil de dissolution amélioré, à l'administration d'un principe actif présentant une faible solubilité. Ce dernier terme peut

4

s'entendre, dans le cadre de la présente invention, comme un principe actif ayant une solubilité inférieure à 1% en poids dans l'eau pure (ou une solubilité inférieure à 10% dans un milieu de dissolution constitué d'eau additionnée de 2% de Polysorbate 80). Le test de solubilité est mis en oeuvre conformément à la méthode de la palette tournante selon la Pharmacopée Européenne. Des mélanges de principes actifs sont aussi appropriés.

Il est à la portée de l'homme de l'art de déterminer, à partir du test de solubilité mentionné ci-dessus, les principes actifs qui peuvent être avantageusement utilisés dans le cadre de la présente invention.

On entend, dans le cadre de la présente invention, par l'expression "sous forme micronisée" une substance se trouvant sous une forme particulaire, la dimension des particules étant inférieure ou égale à environ 10  $\mu\text{m}$ .

Avantageusement, cette dimension est inférieure ou égale à 5  $\mu\text{m}$ .

On entend, dans le cadre de la présente invention par "support inerte hydrodispersible" tout excipient, généralement hydrophile, pharmaceutiquement inerte, cristallin ou amorphe, sous une forme particulaire, ne conduisant pas à une réaction chimique dans les conditions opératoires utilisées, et qui est soluble dans un milieu aqueux, notamment en milieu acide gastrique, ou suffisamment hydrophile pour être facilement dispersible dans un tel milieu. Des exemples de tels excipients sont les dérivés de sucres, tels que lactose, saccharose, ou de la silice colloïdale, de l'amidon, de l'amidon hydrolysé (malto-dextrine), de la cellulose, etc.. Des mélanges sont aussi appropriés. La dimension particulaire unitaire du support inerte hydrodispersible peut être par exemple comprise entre 50 et 500 microns.

On entend, dans le cadre de la présente invention par "polymère hydrophile" toute substance de poids moléculaire élevé, (par exemple supérieur à 300) ayant une affinité suffisante pour l'eau pour s'y dissoudre ou y former un gel. Des exemples de tels polymères sont : polyvinylpyrrolidone, poly(alcool vinylique), hydroxypropylcellulose, hydroxy-

{

méthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, gélatine, etc.. Des mélanges de polymères sont aussi appropriés.

Le polymère hydrophile préféré est la polyvinylpyrrolidone (PVP). La PVP utilisée dans le cadre de la présente invention présente par exemple un poids moléculaire compris entre 10 000 et 100 000, de préférence par exemple entre 20 000 et 55 000.

Le terme "tensio-actif" tel qu'utilisé dans le cadre de la présente invention est utilisé dans son sens classique. Tout tensio-actif peut être utilisé, qu'il soit amphotère, non-ionique, cationique ou anionique. Des exemples de tels tensio-actifs sont : sodium lauryl sulfate, monooléate, monolaurate, monopalmitate, monostéarate ou un autre ester de sorbitanne polyoxyéthyléné, dioctylsulfosuccinate de sodium (DOSS), lécithine, alcool stéarylique, alcool cétostéarylique, cholestérol, huile de ricin polyoxyéthylénée, glycérides d'acides gras polyoxyéthylénés, poloxamer®, etc.. Des mélanges de tensio-actif sont aussi appropriés.

Le tensio-actif préféré est le laurylsulfate de sodium.

Les compositions selon l'invention peuvent en outre contenir tout excipient classiquement utilisé dans le domaine pharmaceutique et chimiquement compatible avec le principe actif, tels que les agents liants, les charges, les pigments, les agents de désintégration, les lubrifiants, les agents mouillants, les tampons, etc. On peut citer à titre d'exemple de tels excipients utilisables dans la présente invention: cellulose microcristalline, lactose, amidon, silice colloïdale, talc, esters de glycérol, stéaryl fumarate de sodium, dioxyde de titane, stéarate de magnésium, acide stéarique, polyvinyl pyrrolidone réticulée (AC-DI-SOL®), carboxyméthylamidon (Explotab®, Primojel®), hydroxypropyl-cellulose, hydroxyméthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, gélatine, etc..

On entend par "phase ou couche externe" dans le cadre de la présente invention tout revêtement sur l'élément (a) avec le principe actif (formant un "noyau"). En effet, il peut être intéressant de disposer une ou plusieurs phase(s) ou couche(s) au-dessus du noyau revêtu. L'invention couvre

3

ainsi un noyau unique avec une couche, mais aussi plusieurs noyaux dans une phase comme dans le cas de comprimés formés à partir de "noyaux" mélangés avec une phase.

Cette couche externe comprend des excipients  
5 classiques.

Par exemple, une couche externe comprendra des agents de réaction alcalins, lorsque le principe actif sera par exemple acido-labile.

On pourra aussi disposer un revêtement entérique, la couche  
10 entérique correspondant à une couche entérosoluble et gastrorésistante. Par exemple, la couche entérique peut être formée à partir de copolymère d'acide méthacrylique, tels que Eudragit®. La couche entérique peut être déposée sur une sous-couche intermédiaire.

15 On peut aussi disposer une couche comprenant des adjuvants pour la fabrication de comprimés. Selon ce mode de réalisation, la couche externe comprend un agent de désintégration et par exemple un lubrifiant; les granulés ainsi recouverts et mélangés peuvent alors être facilement  
20 comprimés et se désintègrent facilement dans l'eau.

Les compositions selon la présente invention comprennent en général, par rapport au poids total de la composition hors phase ou couche externe, un support inerte hydrodispersible représentant de 10 à 90% en poids, de  
25 préférence 25 à 80% en poids, le principe actif représentant de 5 à 40% en poids, de préférence 10 à 40% en poids, le polymère hydrophile représentant de 10 à 60% en poids, de préférence 10 à 50% en poids, le tensio-actif représentant de 0 à 10% en poids, de préférence 0,1 à 3% en poids. La  
30 couche ou phase externe, s'il y en a une, peut représenter jusqu'à 80% en poids du poids total, de préférence jusqu'à 50% en poids.

Le rapport pondéral principe actif/polymère hydrosoluble peut être compris, par exemple entre 1/10 et  
35 4/1, de préférence par exemple entre 1/2 et 2/1.

Quand un tensio-actif est utilisé, le rapport pondéral tensio-actif/polymère hydrosoluble peut être compris, par exemple entre 1/500 et 1/10, de préférence par exemple entre 1/100 et 5/100.

Ac

Selon un mode de réalisation, la composition selon la présente invention se présente sous la forme de comprimés.

Selon un autre mode de réalisation, la composition selon la présente invention se présente sous la forme de  
5 granulés enfermés dans une gélule, par exemple de gélatine.

Les compositions selon la présente invention sont particulièrement appropriées pour l'administration par voie orale des principes actifs.

La composition selon la présente invention est préparée  
10 par un nouveau procédé comprenant la pulvérisation sur les noyaux inertes d'une suspension de principe actif sous forme micronisée dans une solution d'un polymère hydrophile et éventuellement de tensio-actif.

Lorsqu'un tensio-actif est présent, le principe actif  
15 peut être co-micronisé avec le tensio-actif.

Le procédé selon l'invention consiste à utiliser le principe de la technique de granulation en lit fluidisé, mais avec des produits de départ spécifiques, afin d'aboutir  
20 à un profil de dissolution amélioré et ainsi à une biodisponibilité élevée. En particulier, l'invention fait emploi d'une suspension du principe actif micronisé dans une solution d'un polymère hydrophile et éventuellement d'un tensio-actif.

La technique de granulation en lit fluidisé est  
25 largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour préparer des gélules ou des comprimés. De façon classique selon l'art antérieur, une poudre ou un mélange de poudres (principe actif + excipients) est mis en suspension en lit  
30 fluidisé dans le granulateur, et une solution contenant un liant et éventuellement un tensio-actif est pulvérisée sur ce lit pour former des granulés. La technique de granulation en lit fluidisé est bien connue de l'homme de l'art qui se rapportera aux ouvrages de référence, par exemple à  
35 l'ouvrage "Die Tablette", de Ritschel, Ed. Cantor Aulendorf, pages 211-212.

L'invention, comme il a été indiqué, comprend la pulvérisation sur un support inerte, d'une suspension de principe actif micronisé avec un polymère hydrosoluble. A

A1

l'issue de la granulation, le granulé qui est formé est constitué de cristaux par ex. de lactose, isolés (ou éventuellement agglomérés entre eux par la solution de PVP), et des particules de principe actif et de PVP collés à la surface des cristaux. Le granulé pourrait de même être  
5 constitué de cristaux revêtus agglomérés entre eux, voire même d'un tel agglomérat à nouveau revêtu.

Les compositions selon l'invention peuvent aussi être préparées par d'autres procédés, par exemple par  
10 pulvérisation de la solution de principe actif micronisé sur le support inerte hydrodispersible.

Les granulés ainsi obtenus peuvent, si cela est souhaité, être enrobé d'une couche externe ou compacté en des comprimés ou former des agglomérats.

15 La ou les couche(s) externe(s) est(sont) appliquée(s) par des techniques de revêtement classiques, telles que par revêtement dans une cuve ou en lit fluidisé.

Lorsque le granulé obtenu (ultérieurement revêtu ou non) est compacté pour former des comprimés, cette étape  
20 peut être mise en oeuvre par toute technique classique appropriée, par exemple sur machine à comprimer alternative ou rotative.

Le produit de départ important est la suspension de principe actif. Cette suspension est préparée par mise en  
25 suspension du principe actif micronisé dans une solution, comprenant le polymère hydrophile et éventuellement un agent tensioactif en solution dans un solvant. Si un tensio-actif est utilisé, il est mis en solution dans le solvant (bécher + agitateur magnétique ou agitateur à pales). Ensuite le  
30 polymère hydrophile (PVP) est dispersé sous agitation dans la solution précédemment obtenue. Selon la solubilité du polymère, celui-ci se dissout dans la solution ou forme un gel ou une suspension plus ou moins épais(se). Sous agitation toujours, le principe actif micronisé est dispersé  
35 en pluie dans la solution ou suspension précédente pour former une suspension homogène. On peut intervertir l'ordre de ces étapes. Le solvant utilisé peut être aqueux ou organique (par exemple éthanol). On utilise par exemple de l'eau déminéralisée.

12

La concentration en principe actif dans la suspension est de 1 à 40% en poids, de préférence 10 à 20%.

La concentration en polymère hydrophile dans la suspension est de 1 à 40% en poids, de préférence 5 à 20%.

- 5 La concentration en tensio-actif dans la suspension est de 0 à 10% en poids, de préférence 1 à 5%.

L'invention a aussi pour objet cette nouvelle suspension.

- 10 Sans vouloir être liée par une théorie, la demanderesse pense que ce nouveau procédé, par l'utilisation d'une suspension du principe actif micronisé dans une solution de polymère hydrophile, permet l'obtention d'une composition nouvelle dans laquelle le principe actif est sous forme non-réagglomérée.

- 15 Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter.

Exemple 1 Préparation d'une composition pharmaceutique de fénofibrate selon l'invention.

- 20 On prépare une composition contenant en tant qu'élément a) du fénofibrate micronisé, de la Plasdone®, du Capsulac® et du lauryl sulfate de sodium.

Le fénofibrate micronisé présente une dimension particulaire d'environ 5µm, telle que mesurée à l'aide d'un compteur Coulter.

- 25 Le Plasdone K25® correspond à une polyvinylpyrrolidone PVP ISP et le Capsulac 60® correspond à un lactose monohydrate à gros cristaux (taille de particules entre 100 et 400 µm) (MEGGLE).

- 30 Le laurylsulfate de sodium (7g) est dissous dans l'eau (eau déminéralisée, 1750g) et le fénofibrate micronisé (350g) est mis en suspension dans le mélange obtenu (par exemple à l'aide d'un agitateur à hélice à 300 t/min, pendant 10 minutes, puis à l'aide d'un agitateur Ultra Turrax à 10 000 t/min, pendant 10 minutes). On ajoute  
35 ensuite sous agitation la PVP (350g), l'agitation (agitateur à hélice) étant poursuivie jusqu'à dissolution de cette dernière (30 minutes). L'ensemble est passé sur un tamis (taille 350 µm) pour éliminer d'éventuels agglomérats.

13

Séparément, le lactose (400g) est mis en suspension dans un granulateur en lit d'air fluidisé (type Glatt® GPCG1 - Top Spray ou équivalent) et on le porte à une température de 40°C.

- 5 La suspension de fénofibrate est pulvérisée sur le lactose. Cette étape est réalisée dans les conditions suivantes: pression de pulvérisation: 2,1 bar; débit d'air 70 m<sup>3</sup>/h, température d'arrivée d'air: 45°C; température de sortie d'air: 33°C; température produit: 34°C; durée de  
10 pulvérisation: 3 h.

Le granulé ainsi obtenu peut être mis en gélules ou transformé en comprimés. Toute technique classique appropriée de préparation de telles formulations galéniques peut être utilisée.

- 15 Pour la transformation en comprimés, on ajoute à 191g de granulés obtenus (par exemple à l'aide d'un mélangeur type mélangeur-malaxeur, mélangeur planétaire, ou mélangeur par retournement) la phase externe présentant la composition suivante:

- 20 - 56g de Polyplasdone XL® (polyvinylpyrrolidone réticulée, ISP, telle que décrite dans la pharmacopée US "USP - NF" sous le nom de crospovidone, MW moyen > 1000000);  
- 88g d'Avicel® PH200 (Cellulose microcristalline);  
- 3,5g de stéaryl fumarate de sodium (Mendell, U.S.A.); et  
25 - 2g d'Aerosil® 200 (silice colloïdale).

La polyvinylpyrrolidone réticulée, la cellulose microcristalline, le stéaryl fumarate de sodium et la silice colloïdale sont des agents respectivement de désintégration, liant, lubrifiant et d'écoulement.

- 30 L'obtention du comprimé peut s'effectuer sur une machine à comprimer alternative (p. ex Korsch EKO) ou rotative (par ex. Fette Perfecta 2).

On obtient ainsi des comprimés présentant la composition suivante, exprimée en mg:

- 35 - élément (a) :

Fénofibrate micronisé	100,0
PVP	100,0
Lactose	114,3
Laurylsulfate de sodium	2,0



11,

- phase (ou couche) externe :

	PVP réticulée	92,7
	Cellulose microcristalline	145,7
	Stéryl fumarate de sodium	5,8
5	Silice colloïdale	3,3

Exemple 2: Dissolution d'une composition selon l'invention et d'une composition selon l'art antérieur.

a) milieu de dissolution et protocole pour la mesure de la dissolution.

On recherche un milieu de dissolution qui soit discriminant, c'est-à-dire que deux produits ayant des profils de dissolution très différents dans le suc gastrique présenteront des courbes de dissolution très différentes; on cherche ainsi à éliminer les incertitudes liées à un milieu de dissolution du type solution aqueuse de laurylsulfate de sodium à 0,1M (milieu trop peu discriminant).

On utilise à cette fin un milieu aqueux contenant un tensio-actif, à savoir le Polysorbate 80 (mono oléate de sorbitanne polyoxyéthyléné). Ce tensio-actif est facilement disponible auprès de plusieurs fournisseurs, fait l'objet d'une monographie dans les pharmacopées, et est aisé à mettre en oeuvre (produit liquide soluble dans l'eau). D'autres tensioactifs peuvent également être utilisés.

On utilise la méthode de la palette tournante (Pharmacopée Européenne) dans les conditions suivantes: volume du milieu: 1200 ml; température du milieu: 37°C; vitesse de rotation de la palette: 75 t/min; prélèvements: toutes les 2,5 minutes. La détermination de la quantité dissoute est effectuée par spectrophotométrie. Les essais sont répétés à 6 reprises.

b) résultats.

La composition selon l'invention consiste en deux comprimés dosés à 100 mg de fénofibrate environ, préparés selon l'exemple 1.

La composition selon l'art antérieur est du Lipanthyl M ® de Fournier, dosé à 200 mg de fénofibrate (correspondant à des gélules de fénofibrate micronisé dosées

15

à 200mg et renfermant du laurylsulfate de sodium, du lactose, de l'amidon prégélatinisé de la polyvinylpyrrolidone réticulée et du stéarate de magnésium, conformément à l'enseignement du brevet FR2627696).

5 Les résultats obtenus sont représentés graphiquement à la figure 1, sur laquelle sont indiqués le pourcentage de dissolution et entre parenthèses l'écart type observé.

Ces résultats montrent clairement que les compositions selon la présente invention présentent un profil de dissolution nettement supérieur à celui des compositions selon l'art antérieur.

10 Ces résultats montrent aussi clairement qu'avec les compositions selon l'invention, l'écart type observé est nettement plus faible qu'avec les compositions selon l'art antérieur.

Exemple 3: Etude de la biodisponibilité des compositions selon la présente invention et de compositions selon l'art antérieur.

20 Un essai de biodisponibilité sur volontaires sains a été mené.

Les compositions testées sont les suivantes :

- composition selon l'invention: des gélules contenant les granulés préparés selon l'exemple 1, et dosées à 200 mg de

25 fénofibrate.

- première composition selon l'art antérieur: Lipanthyl M ® de Fournier, dosé à 200 mg de fénofibrate, identique à celle de l'exemple précédent.

- seconde composition selon l'art antérieur: Secalip ® en gélules (300 mg de fénofibrate sous forme de 3 gélules à

30 L'étude a été réalisée sur 6 volontaires sains recevant une dose unique de fénofibrate, avec une période de repos de 6 jours minimum entre les administrations. Les échantillons pour analyse pharmacocinétique sont recueillis après chaque administration au temps : 0,5; 1 h; 2 h; 3 h; 4 h; 5 h; 6 h; 8 h; 10 h; 12 h; 24 h; 36 h; 48 h; 72 h et 96 heures après la prise du médicament. La teneur en acide fénofibrique dans le plasma est mesurée sur chaque échantillon.

16

Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1

5

Produit	Dose (mg)	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	tmax (h)	t1/2 (h)	AUC 0-t ( $\mu\text{g.h/ml}$ )	AUC- $\infty$ ( $\mu\text{g.h/ml}$ )
Invention	200	5,4	6	23	148	162
Secalip® 100	3 x 100	1,1	25	39	53	56
Lipanthyl®	200	1,6	8,3	41	71	92

Cmax: Concentration plasmatique maximale

tmax: temps nécessaire pour atteindre le Cmax

t1/2: Demi vie plasmatique

10 AUC 0- t: Aire Sous la Courbe de 0 à t

AUC 0 -  $\infty$ : Aire Sous la Courbe de 0 à l' $\infty$

15 Ces résultats montrent clairement que les compositions selon la présente invention, présentant un profil de dissolution amélioré par rapport aux compositions de l'art antérieur, conduisent à une biodisponibilité du principe actif qui est nettement supérieure à celle obtenue dans le cas des compositions selon l'art antérieur.

20 Exemple 4 Comparaison du profil de dissolution des compositions selon l'invention avec celui de produits actuellement sur le marché en Allemagne

25 Sur le marché allemand on trouve des formulations de fénofibrate à action immédiate ou à action prolongée. Comme en France, les formes à 100 & 300 mg (classiques) coexistent avec des formes à 67 et 200 mg (à biodisponibilité améliorée, selon l'enseignement du brevet FR2627696).

17

Ces produits sont les suivants:

- 5           Fénofibrate - ratiopharm; Ratiopharm - Ulm;  
            Gélules;  
            Composition: Fénofibrate 100 mg;  
            Excipients: Lactose, amidon de maïs, stéarate de  
                        magnésium, colorant E 171, gélatine.
- 10          Durafenat; Durachemie - Wolfrathausen;  
            Gélules;  
            Composition: Fénofibrate 100 mg;  
            Excipient: Lactose, amidon de maïs, stéarate de  
                        magnésium, colorant E 171, gélatine.
- 15          Normalip pro; Knoll - Ludwigshaffen;  
            Gélules;  
            Composition: Fénofibrate 200 mg;  
            Excipients: Crospovidone, gélatine, lactose  
                        monohydrate, stéarate de magnésium, amidon de maïs,  
20           laurylsulfate de sodium, colorants E 132 et E 171.

On effectue une comparaison entre:

- 25          - le comprimé selon l'invention tel que préparé selon  
            l'exemple 1 (2 x 100 mg) ;  
            - le Normalip pro ® (200 mg);  
            - le Lipanthyl 200 M ® (200 mg) (selon l'exemple précédent);  
            - le Fénofibrate Ratiopharm® (2 x 100 mg);  
            - le Durafenat ® (2 x 100 mg).

- 30          Les tests sont mis en oeuvre dans les mêmes conditions  
            que dans les exemples précédents. Les résultats sont  
            reportés figure 2.

- 35          Ces résultats montrent clairement que les compositions  
            selon l'invention présentent une dissolution nettement  
            améliorée par rapport aux compositions selon l'art  
            antérieur.

11

Exemple 6 Préparation de compositions selon l'invention contenant d'autres dérivés de fibrates.

Des compositions selon la présente invention, dans lesquelles le fénofibrate est remplacé par du gemfibrosil, du ciprofibrate, ou du bezafibrate, sont préparées selon le procédé de l'exemple 1. Les compositions sont identiques à celle donnée dans l'exemple 1, hormis le principe actif qui est varié.

Le profil de dissolution des compositions ainsi obtenues est comparé à celui obtenu avec les préparations pharmaceutiques disponibles dans le commerce correspondantes suivantes:

Gemfibrosil (450 mg), comprimés LIPUR® - Parke Davis;  
Ciprofibrate (500 mg), gélules, LIPANOR® - Sanofi Winthrop;  
BI - LIPANOR® - 200 mg - Sanofi Winthrop;  
Bezafibrate (200 mg), comprimés, BEZIFAL® - Lipha santé.

Les résultats des tests de dissolution réalisés selon l'exemple 2 montrent clairement que le profil de dissolution des compositions selon la présente invention est nettement supérieur à celui obtenu avec les formulations galéniques correspondantes disponibles dans le commerce.

Exemple 7 Etude du profil de dissolution de composition selon la présente invention contenant d'autres classes de principe actif.

D'autres principes actifs, connus pour leur faible solubilité, sont testés dans cet exemple à savoir: le glipizide et la nifédipine.

Les compositions selon l'invention (granulés) qui sont testées sont les suivantes (la suspension de principe actif étant effectuée dans 50,00 mg d'eau déminéralisée):

Composition 1:

Glipizide	10,00 mg
Plasdone K29-32®	10,00 mg
Lactose EP D20®	80,00 mg

Composition 2:

Nifédipine (5 µm)	10,00 mg
Plasdone K29-32®	15,00 mg
Lactose EP D20®	80,00 mg

15

Les compositions selon l'invention qui sont testées sont préparées selon l'exemple 1, les différents composés étant présents en des quantités calculées pour 10 mg de principe actif glipizide ou nifédipine.

5 Ces compositions sont comparées aux principes actifs non traités. Les résultats des tests de dissolution (réalisés selon le procédé de l'exemple 2) sont représentés graphiquement aux figures 3 et 4, respectivement pour les principes actifs glipizide ou la nifédipine.

10 Ces résultats montrent clairement que les compositions selon la présente invention présentent un profil de dissolution amélioré par rapport aux principes actifs de départ non traités.

Des essais similaires réalisés sur d'autres principes  
15 actifs de faible solubilité, tels que la griséofulvine et la spironolactone conduisent à des résultats similaires

Bien entendu, la présente invention n'est pas limitée aux modes de réalisation décrits mais est susceptible de nombreuses variantes aisément accessibles à l'homme de  
20 l'art.

20

## REVENDEICATIONS.

## 1. Composition comprenant:

- 5 (a) un support inerte hydrodispersible recouvert d'au moins une couche contenant un principe actif à l'exclusion du fénofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à 10  $\mu\text{m}$ , un polymère hydrophile et éventuellement un tensio-actif; ledit polymère hydrophile représentant au moins 10% en poids du poids de l'élément a); et
- 10 (b) éventuellement une ou plusieurs phase(s) ou couche(s) externe(s).

2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle un tensio-actif est présent avec le principe actif et le
- 15 polymère hydrophile.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le polymère hydrophile est de la polyvinylpyrrolidone.

- 20 4. Composition selon la revendication 2 ou 3, dans laquelle le principe actif et le tensio-actif sont co-micronisés.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, dans laquelle le tensio-actif est du laurylsulfate de
- 25 sodium.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle par rapport au poids de l'élément a), le support inerte hydrodispersible représente de 10 à
- 30 90% en poids, le principe actif représente de 5 à 50% en poids, le polymère hydrophile représente de 10 à 60% en poids, le tensio-actif représente de 0 à 10% en poids.

7. Composition selon la revendication 6, dans laquelle par
- 35 rapport au poids de l'élément a), le support inerte hydrodispersible représente de 25 à 80% en poids, le principe actif représente de 10 à 40% en poids, le polymère hydrophile représente de 10 à 50% en poids, le tensio-actif représente de 0,1 à 3% en poids.

2.1

8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la dimension particulière unitaire du support inerte hydrodispersible est comprise entre 50 et 500 microns.

5

9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le principe actif est choisi dans le groupe consistant en gemfibrosil, ciprofibrate, beclobrate, clinofibrate, simfibrate et bezafibrate.

10

10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle le principe actif est choisi dans le groupe consistant en acétazolamide, acide pipémidique, alprazolam, amphotéricine B, aténolol, azathioprine, zidovudine, cortisone, econazole, furosemide, glipizide, griséofulvine, ketoconazole, loperamide, lovastatine, mesalazine, nifédipine, spironolactone, sucralfate, tolbutamide, papaverine, piroxicam, et verapamil.

15

11. Composition comprenant un principe actif glipizide présentant une dissolution d'au moins 10% en 5 minutes, 20% en 10 minutes, 50% en 20 minutes et 75% en 30 minutes, telle que mesurée conformément à la méthode de la palette tournante à 75 t/min selon la Pharmacopée Européenne, dans un milieu de dissolution constitué d'eau avec 2% en poids de polysorbate 80.

25

12. Composition comprenant un principe actif nifédipine présentant une dissolution d'au moins 10% en 5 minutes, 20% en 10 minutes, 50% en 20 minutes et 75% en 30 minutes, telle que mesurée conformément à la méthode de la palette tournante à 75 t/min selon la Pharmacopée Européenne, dans un milieu de dissolution constitué d'eau avec 2% en poids de polysorbate 80.

30

35



21

13. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant les étapes de:

- 5 (a) préparation d'une suspension de principe actif à l'exclusion du fénofibrate sous forme micronisée avec une taille inférieure à 10  $\mu\text{m}$ , dans une solution de polymère hydrophile et éventuellement de tensio-actif;
- (b) application de la suspension de l'étape (a) sur un support inerte hydrodispersible;
- 10 (c) éventuellement enrobage des granulés ainsi obtenus par une ou plusieurs phase(s) ou couche(s).

14. Procédé selon la revendication 13, dans lequel l'étape (b) est mise en oeuvre dans un granulateur à lit fluidisé.

- 15 15. Procédé selon la revendication 13 ou 14, comprenant l'étape de compression des produits obtenus à l'étape (b) ou (c).

- 20 16. Suspension de principe actif, à l'exclusion du fénofibrate, sous forme micronisée avec une taille inférieure à 10  $\mu\text{m}$ , dans une solution de polymère hydrophile et éventuellement de tensio-actif.

1/4

FIG 1

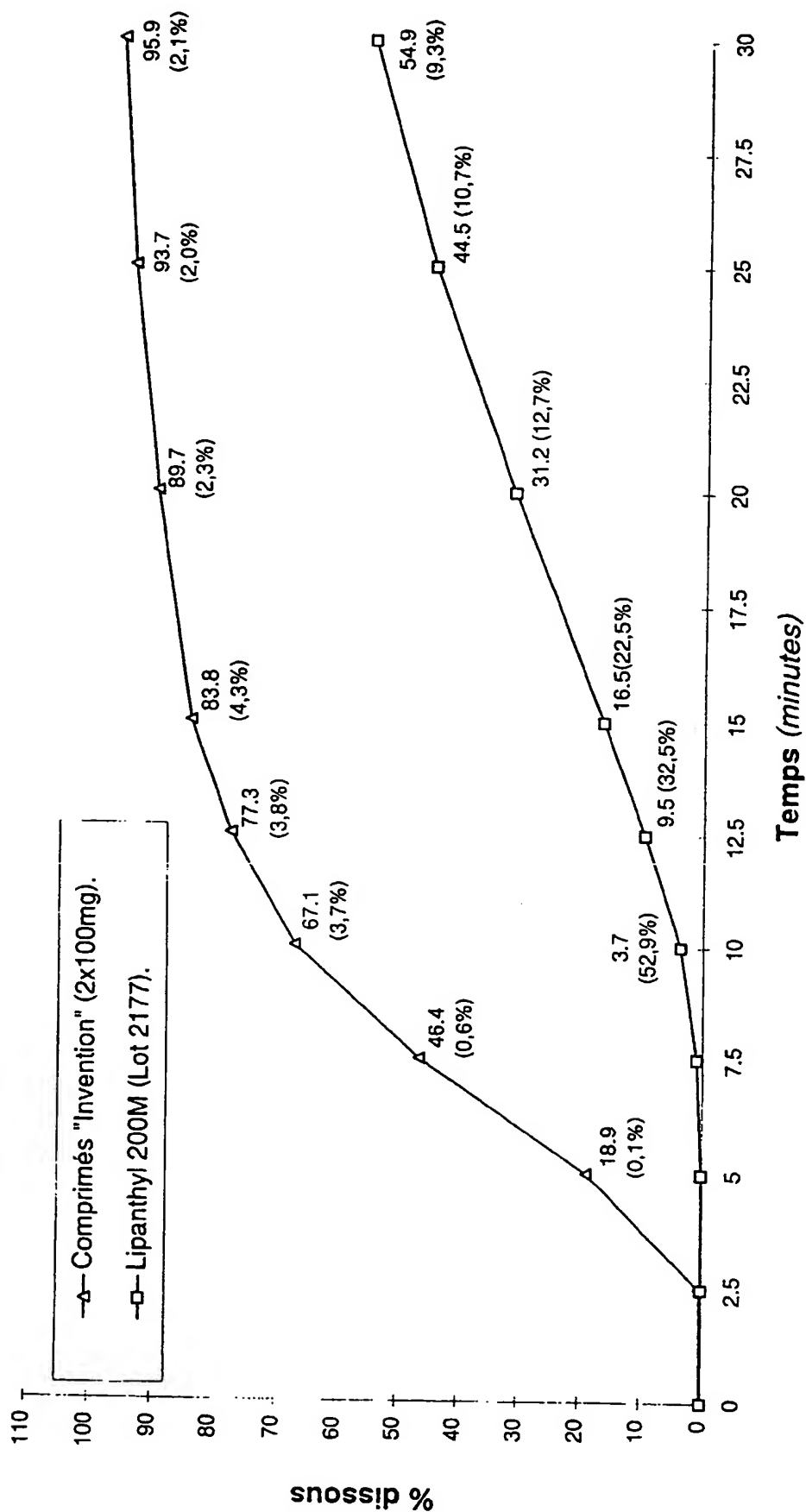


FIG 2

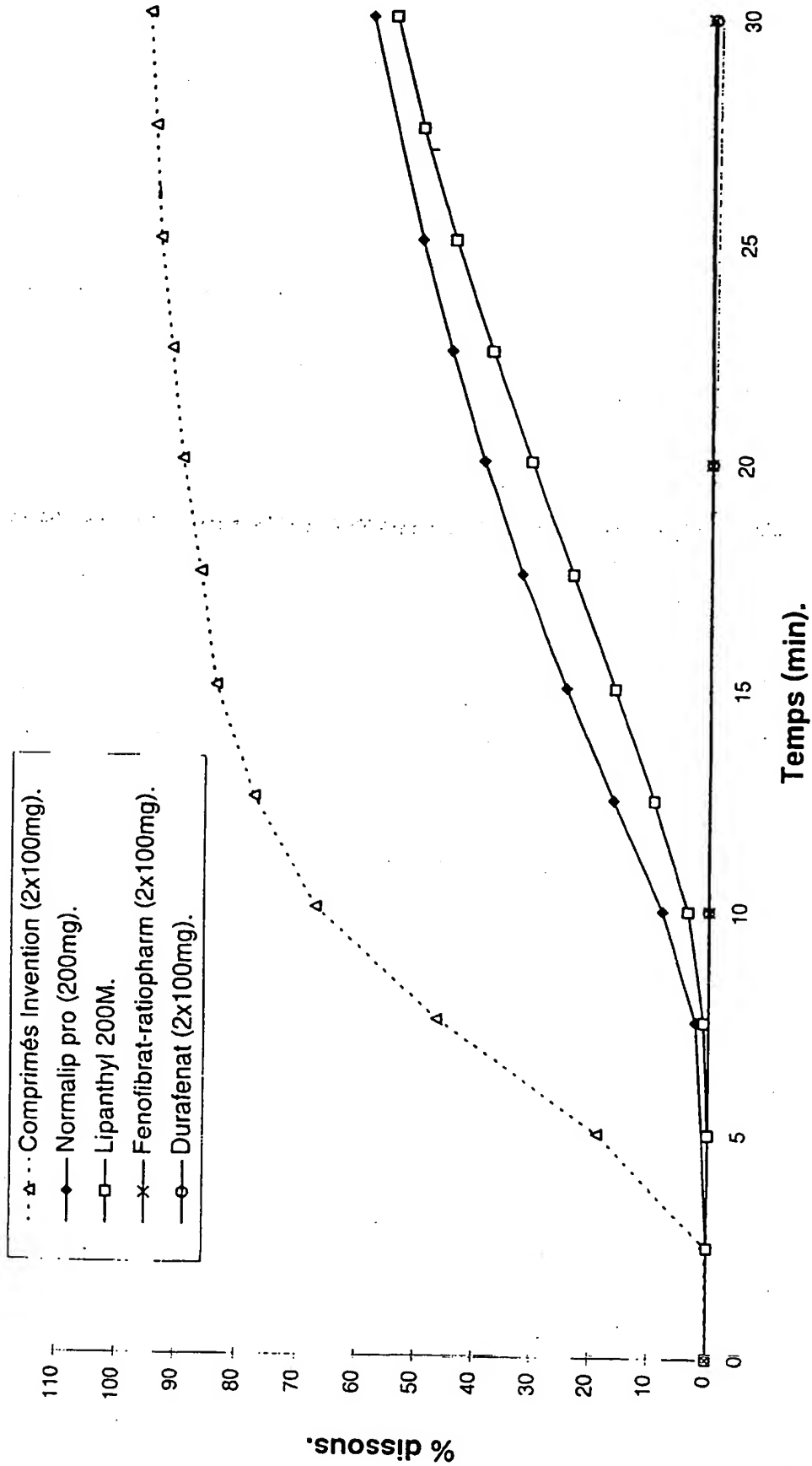


FIG 3

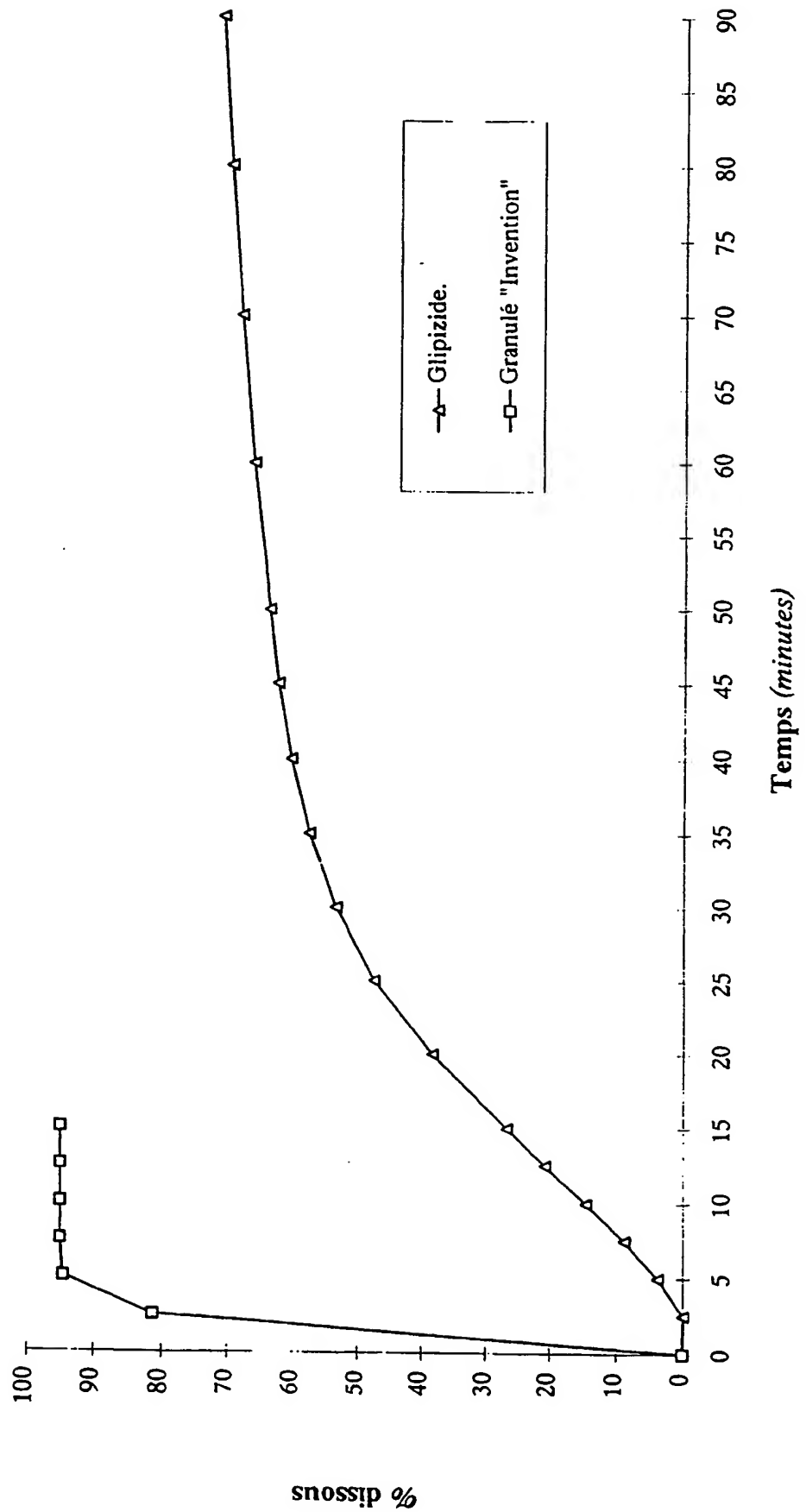
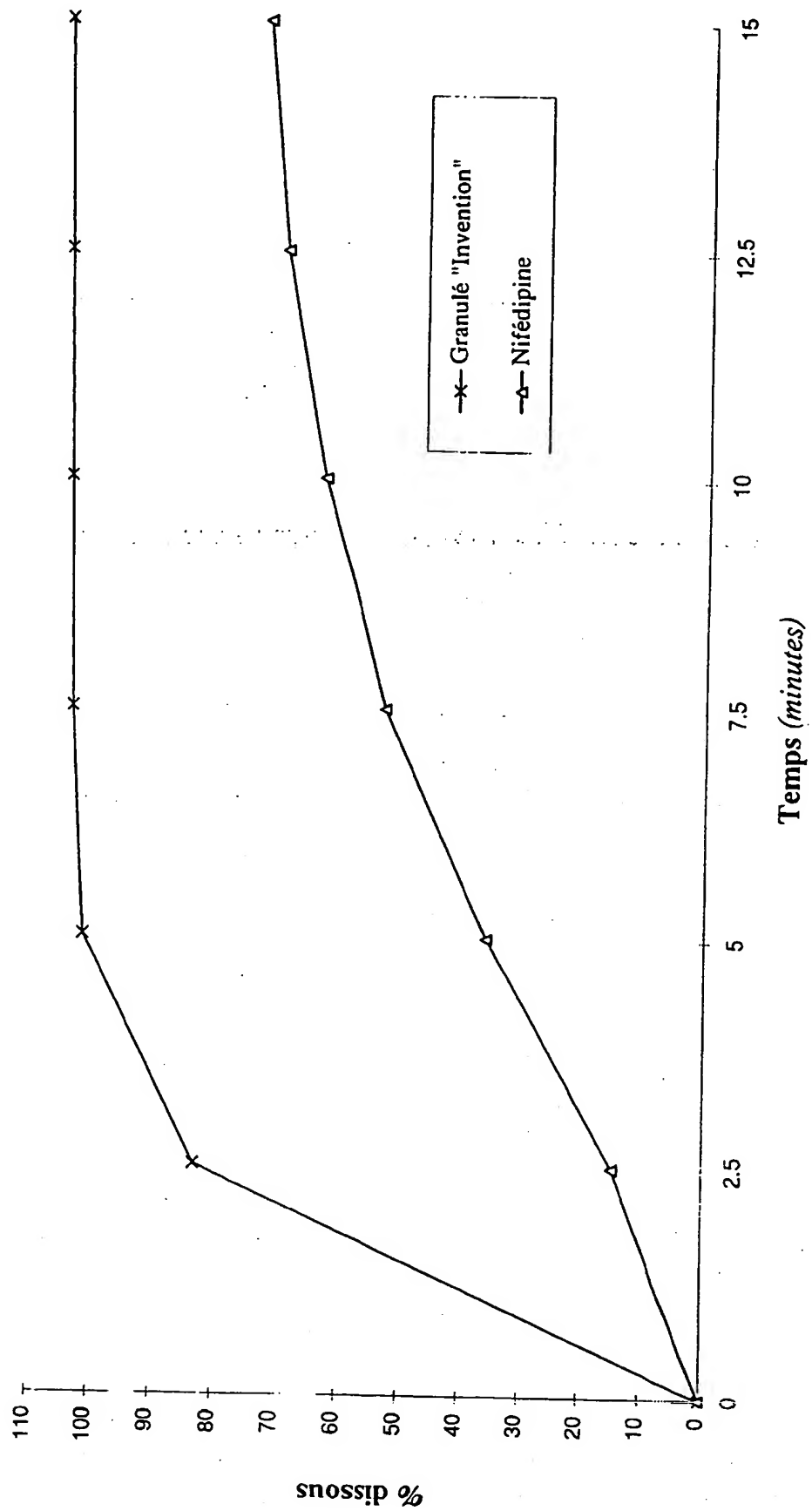


FIG 4



REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 537835  
FR 9700480

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	WO 82 01649 A (DESHORS) * le document en entier *	1-16
Y,D	EP 0 519 144 A (ILSAN ILAC HAMMADELERI SANAYI A.S.) * le document en entier *	1-16
Y	WO 96 01621 A (ASTRA AKTIEBOLAG) * revendications * * page 7, ligne 1 - ligne 4 * * page 10, ligne 18 - ligne 20 *	1-16
Y	EP 0 164 959 A (STERWIN) * le document en entier *	1-16
Y	EP 0 122 077 A (ELAN) * le document en entier *	1-16
Y	EP 0 168 360 A (ROBERTO VALDUCCI, IT)) * le document en entier *	1-16
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL. 6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
24 septembre 1997		Scarponi, U
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1  
EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**